

Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler

Fatma Demirel¹, Aysun Bideci¹, M. Orhun Çamurdan¹, Mustafa Arga², Peyami Cinaz¹

Özet

Boy kısalığı pediatrik endokrin polikliniklerine en sık başvuru nedenlerindendir. Etiyolojik etkenlerin sıklığının bilinmesi, hastaya yaklaşım ve seçilecek laboratuvar testlerinde daha bilinçli davranışa yardımcı olacaktır. Bu çalışmada bölümümüzde Ocak 2002-Nisan 2004 yılları arasında boy kısalığı nedeniyle araştırılan 385 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, etiyolojik nedenlerin dağılımı ve eşlik eden sağlık sorunları gözden geçirildi. Klinik ve laboratuvar verilerine göre en sık neden normalin varyantı boy kısalığı idi (%71,1). Patolojik boy kısalıkları olguların %28,9'unu oluşturuyordu ve sırasıyla büyüme hormonu eksikliği (%9,6), çölyak hastalığı (%6,5), sendromik boy kısalıkları (%3,9) ve beslenme bozukluklarına bağlı boy kısalıkları (%1,8) en sık rastlanan nedenler arasındaydı. Çinko eksikliği, osteoporoz ve demir eksikliği anemisi boy kısalıklarına eşlik eden en önemli patolojik bulgulardı.

Anahtar sözcükler: boy kısalığı, çinko eksikliği, osteoporoz

Summary

Etiological factors of short stature in children

Short stature is one of the most common pediatric endocrinological problem. Determination of the etiological factors would lead to more appropriate assessment and clinical approach for this group of children. In this study, 385 children with short stature attending our endocrine outpatient clinic between January 2002 and April 2004 were investigated for the etiology of short stature. Clinical and laboratory findings, etiological factors and associated disturbances were reviewed retrospectively. Normal variant short stature was found as the most frequent cause of short stature (71.1%). Growth hormone deficiency (9.6%), celiac disease (6.5%), syndromic short stature (3.9%) and nutritional deficiencies (1.8%) were observed as the pathological causes of short stature. Zinc deficiency, osteoporosis and iron deficiency anemia were the most important pathological findings accompanied with short stature.

Key words: osteoporosis, short stature, zinc deficiency,

Giriş

Çocukluk çağında boy uzaması sağlıklı büyümenin en temel göstergelerinden birisidir. Bu nedenle büyümenin değerlendirilmesinde boy uzamasının takibi ve normalden sapmaların saptanması, olası patolojik nedenlerin erken yakalanmasında büyük önem taşır (1,2). Boy kısalığının etiyolojik nedenlerinin ve bunların toplumdaki sıklığının bilinmesi, ayırıcı tanıda fizik muayene ve istenecek laboratuvar tetkiklerinin

seçiminde doktorların bilinçlenmesine katkıda bulunacaktır. Doğaldır ki genetik, prenatal, postnatal ve çevresel faktörlerin büyüme üzerine etkisi her toplumda farklılık gösterir. Bu nedenle boy kısalığı yapan etiyolojik faktörlerin dağılımı ülkeden ülkeye değişkenlik gösterebilir (3). Bu çalışmada bir üniversite hastanesinin çocuk endokrinoloji ünitesinde 2 yıllık dönemde boy kısalığı nedeniyle takip edilen hastalardaki etiyolojik faktörler ve eşlik eden diğer patolojik

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Fatma Demirel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gazi Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı 06500 Beşevler/Ankara
Tel: (0312) 202 60 46 - (0312) 202 60 24 / Fax: (0312) 213 36 43

e-posta: fatmademirel@hotmail.com

Alındığı tarih: 02. 11. 2004, kabul tarihi: 10. 02. 2005

bulgular değerlendirilmiştir. Böylece kendi toplumumuzdaki boy kısalığı nedenleri ve bunların dağılımı yanında, kısa boylu çocuklarda sık gözlenen diğer sağlık sorunlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2002 ile Nisan 2004 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji polikliniğinde boy kısalığı nedeniyle izlenen toplam 385 olgu retrospektif olarak incelendi. Değerlendirmeye alınan tüm olguların boyu kendi yaş ve cinslerine göre 3 persantilin ve boy standart sapması -2 standart sapma skorunun (SSS) altında idi.

Tüm olguların öz ve soy geçmiş öyküleri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Gebelik, perinatal ve postnatal döneme ait sorunlar, çocuğun doğum kilosu ve boyu, anne sütü alma süresi, boy kısalığının fark edildiği dönem, geçirilmiş hastalık, kaza ve ameliyatlara, kullandığı ilaçlar, iştahı, okul başarısı, bağırsak alışkanlıkları ve karın ağrısı olup olmadığı not edildi. Boy ölçümünde Harpenden stadiyometresi, kilonun değerlendirilmesinde standart elektronik tartı (SEKA®) kullanıldı. Boy ve kilo değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın (1) Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalanıldı. Boy ve kilo ölçümü yanında, oturma yüksekliği, kulaç mesafesi ve ergenlik gelişimini de içeren ayrıntılı fizik inceleme yapıldı. Kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre değerlendirildi (4). Kemik olgunlaşmasına bakılarak, öngörülen erişkin boy hesaplandı. Anne baba boyu ölçülerek hedef boy belirlendi. Antropometrik ölçüm değerleri ve fizik muayene bulgularına göre gerekli görülen hastalardan tam kan sayımı, idrar ve dışkı incelemeleri, kan biyokimyası (kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz), serum çinko düzeyi, tiroid fonksiyon testleri ve insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri bakıldı.

Boy ile beraber kilosu da -2 SSS'nin altında olan olgulardan çölyak hastalığına yönelik olarak antitigliyadin IgG ve antiendomizyal IgA düzeyi istendi. Antikor pozitifliği saptanan olgular çocuk gastroenteroloji polikliniğinde değerlendirilerek bağırsak biyopsisi yapıldı. Çölyak hastalığı tanısı bağırsak biyopsisi sonucuna göre konuldu.

Yaş ve cinse göre boyu 3 persantil ve -2 SSS'nin altında, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal olan, yıllık boy uzama hızı yaş ve cinse göre yavaş normal sınırlarda, anne baba boyu kısa olmayan, kemik yaşında takvim yaşına göre

en az iki yıl gerilik saptanan, hedef boyu ile öngörülen erişkin boyu paralellik gösteren, boy kısalığına yol açacak sistemik veya kronik hastalığı bulunmayan olgular, yapısal boy kısalığı olarak izleme alındı (2).

Yaş ve cinse göre boyu 3 persantil ve -2 SSS'nin altında, anne ve babası kısa boylu, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal olan, yıllık boy uzama hızı normal sınırlarda, sağlıklı, kemik yaşı takvim yaşına eşit, hedef boyu ile öngörülen erişkin boyu paralellik gösteren olgular ailevi boy kısalığı tanısı aldı (2,5).

Ailevi boy kısalığı özellikleri taşımakla birlikte, kemik yaşı takvim yaşından geri olan olgular ailevi ve yapısal boy kısalığı olarak değerlendirildi (2,5).

Boyları normalin alt sınırında, vücut oranları normal, beslenmesi iyi, kronik hastalığı ve endokrin sorunları olmayan, genellikle yapısal ve ailevi boy kısalığı ayrımı yapılamayan olgular idiyopatik boy kısalığı olarak tanımlandı (5). Boya göre tartısı %90'dan düşük (-2 SSS altında) olan olgular beslenme bozukluğuna bağlı boy kısalığı olarak yorumlandı (2,6).

İntrauterin büyüme eğrilerine göre doğum ağırlığı %10'un altında olan olgular intrauterin büyüme geriliği tanısı aldı (2,5).

Boyu -2,5 SD'nin altında kalan tüm kız çocuklarından (Turner bulguları taşıyıp taşımadığına bakılmaksızın) karyotip analizi istendi.

Boy kısalığı nedeni rutin testlerle aydınlatılamayan, kemik yaşına göre öngörülen son boyu hedef boydan geri kalan, IGF-I düzeyi düşük, bir yıllık izleminde boy uzaması yaş ve cinse göre 25 persantilin altında seyreden olgulara büyüme hormonu (BH) uyarı testleri (Klonidin 150 mg/m2, L-Dopa 10 mg/kg) yapıldı. Teste BH yanıtı yetersiz olan olgulara BH eksikliği tanısı konuldu (2,5). Tüm BH eksikliği olan hastalardan radyolojik hipofiz görüntülemesi istendi. Sol el bilek grafisinde radyolog tarafından osteopenik görünüm rapor edilen olgular ile çölyak hastalığı ve Turner sendromu tanısı alan tüm olgulardan dual enerji X ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu istendi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde Z skoru -2 SSS altında olan olgular osteoporoz tanısı aldı (7).

Tam kan sayımında hemoglobin ve hematokrit değerleri yaşa göre normalden düşük, ortalama eritrosit hacmi mikrositer anemi ile uyumlu, ortalama eritrosit hemoglobini ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu yaşa göre normalden düşük, eritrosit dağılım genişliği ise yüksek olan

olgulara demir eksikliği anemisi tanısı konuldu (8). İstatistik analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programında yapıldı. Kız ve erkekler arasındaki karşılaştırmada student-t testi kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

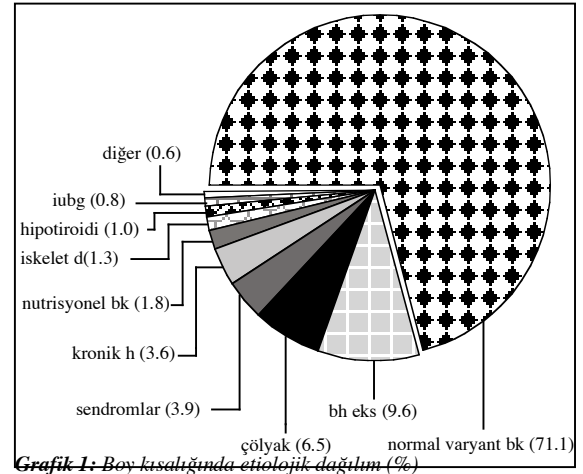
Bulgular

Çalışmamızda boy kısalığı nedeniyle yaşları 2-18 yıl arasında değişen 190'ı kız (%49,4), 195'i erkek (%50,6) toplam 385 olgu yer aldı. Yaş grupları ve cinse göre dağılım Tablo I'de gösterildi.

Tablo I: Boy kısalığı olan olguların yaş ve cinse göre dağılımı

Yaş grubu	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam (%)
6yaş ↓	23	20	43 (11,2)
6-12 yaş	84	98	182 (47,3)
12 yaş ↑	88	72	160 (41,5)
Toplam	195	190	385 (100)

Etiolojik yönden bakıldığında olguların büyük çoğunluğu normal varyant boy kısalığı (%71,1) idi. Bu grupta yapısal boy kısalığı %34,6, ailevi boy kısalığı %25, ailevi ve yapısal boy kısalığı %10,2, idiopatik boy kısalığı %1,3 oranında yer almaktaydı. Cinsler arasındaki farka bakıldığında; yapısal boy kısalığı erkeklerde %53,3, kızlarda %15,3 iken, ailevi boy kısalığı erkeklerde %10,3, kızlarda %40,0 oranında görüldü. Ailevi ve yapısal boy kısalığı birlikteliğinin kız ve erkeklerde sırasıyla %13,2 ve %7,2 olduğu izlendi. Olguların 112'sinde (%28,9) patolojik boy kısalığı saptandı. Bunlar arasında büyüme hormonu eksikliği olan olgu sayısı 37 (%9,6) idi. Çölyak hastalığı tanısı alan 25 (%6,5) olgudan 19 çocukta sadece boy kısalığı yakınması varken, diğer 6 olguda boy kısalığına tekrarlayan karın ağrıları da eşlik ediyordu. Sendromik boy kısalığı olan 15 (%3,9) olgudan onikisi Turner sendromu, ikisi Seckel sendromu, biri Bloom sendromu tanısı almıştı. Kronik hastalık nedeniyle boyu kısa kalan çocukların sayısı 14 (%3,6) iken, 7 (%1,8) olgu beslenme bozukluğuna bağlı boy kısalığı tanısı aldı. Olguların beşinde (%1,3) iskelet displazisi, dördünde (%1,0) doğuştan hipotiroidi, üçünde (%0,8) intrauterin büyüme geriliği (İUBG), 10 ve 13 yaşındaki iki kız olguda ise sırasıyla doğuştan adrenal hiperplazi, ve erken ergenliğe bağlı boy kısalığı saptandı. İlk olgunun kemik yaşı 3, ikinci olgununki ise 2 yıl ileri idi (Tablo II) (Grafik 1).



Grafik 1: Boy kısalığında etiolojik dağılım (%)

bk: boy kısalığı, **bh:** büyüme hormonu, **iubg:** intrauterin boy kısalığı, **iskelet d:** iskelet displazisi, **kronik h:** kronik hastalık

Boy kısalığı ile birlikte çinko eksikliği de saptanan 42 (%10,9) olgunun 35'i normal varyant boy kısalığı idi. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile 23 (%6) olguda osteoporoz saptandı. Bunlardan 12'si yapısal, ikisi ailevi ve yapısal boy kısalığı iken, üç hasta çölyak hastalığı, üç hasta Turner sendromu tanılı idi. Osteoporozu olan normal varyant boy kısalıklı olguların tümü 12 yaşın üzerinde ve ergenlik gecikmesi olan çocuklardı. Demir eksikliği anemisi; tüm olguların 10'unda (%2,6) mevcut olup, bunların 7'si yapısal boy kısalığı tanısı almış olgular idi.

Tartışma

Çalışmamızda yer alan olguların hastaneye başvuru tarihindeki yaşları dikkate alındığında çoğunluğunu 6-12 yaş arasındaki çocuklar (%47,3) oluşturmaktadır. Bu durum ailelerin çocuklarında boy kısalığını okul çağında diğer yaşlıtları ile karşılaştırarak daha iyi fark edebildiklerini düşündürmektedir. İkinci sıklıkta 12 yaş üzeri olguların (%41,6) yer almasının nedeni ise kısa boylu çocukların ergenlik çağında boy atacağı beklentisinin gerçekleşmemesi olabilir. Tüm yaş grupları için sayısal dağılım açısından kız ve erkek çocuklar arasında belirgin fark gözlenmemiştir. Bölümümüzde boy kısalığı nedeniyle takip ettiğimiz olguların %71,1'inde normal varyant boy kısalığı saptadık. Dünya'da ve ülkemizde yapılan pek çok çalışmada normalin varyantı boy kısalıkları en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır (3, 9-12). Literatür bilgilerimizle uyumlu olarak, çalışmamızda; erkeklerde yapısal, kızlarda ise ailevi boy kısalığının daha ön planda olduğu saptandı (2,3,9-12). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo II: Boy kısalığı olan olgularda etiyolojik faktörlere göre dağılım

Etiyolojik faktör	Olgu Sayısı (%)		
	Kız (n:190)	Erkek (n:195)	Toplam
Normalin varyantı boy kısalığı	133 (70,1)	140 (71,8)	273 (71,1)
Yapısal	29 (15,3)	104 (53,3)	133 (34,6)
Ailevi 76 (40,0)	20 (10,3)	96 (25)	
Ailevi+ Yapısal	25 (13,2)	14 (7,2)	39 (10,2)
İdiyopatik boy kısalığı	3 (1,6)	2 (1,0)	5 (1,3)
Patolojik nedenler	57 (29,9)	55 (28,2)	112 (28,9)
Büyüme hormonu eksikliği	14 (7,4)	23 (11,8)	37 (9,6)
Çölyak hastalığı	12 (6,3)	13 (6,7)	25 (6,5)
Aseptomatik	9 (4,7)	10 (5,1)	19 (4,9)
Semptomatik	3 (1,6)	3 (1,6)	6 (1,6)
Sendromik boy kısalıkları			15 (3,9)
Turner Sendromu	12 (6,3)	-	12 (3,1)
Seckel Sendromu	-	2 (1,0)	2 (0,5)
Bloom Sendromu	1 (0,5)	-	1 (0,3)
Kronik hastalık	6 (3,2)	8 (4,1)	14 (3,6)
Beslenme bozukluğuna bağlı boy kısalığı	4 (2,1)	3 (1,5)	7 (1,8)
İskelet displazileri	2 (1,0)	3 (1,5)	5 (1,3)
Hipotiroidi	3 (1,6)	1 (0,5)	4 (1,0)
İntrauterin büyüme geriliği	1 (0,5)	2 (1,0)	3 (0,8)
Doğuştan adrenal hiperplazi	1 (0,5)	-	1 (0,3)
Erken ergenlik	1 (0,5)	-	1 (0,3)

Çalışmamızda patolojik boy kısalığı nedenlerinin oranı %28,9 olarak bulunmuştur. ABD'den Lindsay ve ark. (9) patolojik nedenleri %18,9, Hindistan'dan Bhadada ve ark. (3) %63,9, ülkemizden Zafer ve ark. (11) %34,3, Topal ve ark. (12) %47,1 olarak bulduklarını belirtmektedir. Bu bulgulardaki değişkenlik sosyoekonomik koşulların farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Sosyoekonomik düzey arttıkça normal varyant boy kısalığı olan olguların hastaneye başvuru sıklığı artmakta ve patolojik nedenler erken yakalanarak ağır boy kısalığı ortaya çıkmadan tedavi edilebilmektedir.

Patolojik boy kısalığına yol açan endokrin nedenler açısından bakıldığında; çalışmamızda saptanan en sık neden BH eksikliği olup, sıklığı %9,6 idi. Bu oran farklı çalışmalarda %5 ile %20,2 arasında değişmektedir (3,9,11,12).

Boy kısalığına neden olan diğer önemli bir endokrin neden ise doğuştan hipotiroididir ve çalışmamızda 4 olguda (%1) saptanmıştır. Ulusal düzeyde yaygınlaşacak tarama programları ile bu olguların erken yakalanmaları, zeka geriliği ve ağır boy kısalığından kurtulmaları mümkün olacaktır. Boy kısalığı yakınması ile geç başvuran iki kız olgu, KAH ve erken ergenlik tanısı aldı. Çocukluk çağıının bu iki endokrin

hastalığı, zamanında tanı konulup tedavi edilmediğinde kemik yaşında hızlı ilerleme ile boy kısalığına yol açabilmektedir.

Sendromik boy kısalıklarından en sık görüleni Turner sendromu idi. Sıklığı %6,3 olup, ülkemizdeki diğer çalışmalardan yüksek, Hindistan'dan Bhadada ve ark.nın (3) bulduğu %7,4 oranına yakın idi. Bu durum boyu -2,5 SSS'nin altında olan tüm kız hastalardan Turner bulgularının varolmasına bakılmaksızın kromozom analizi yapılmasının uygun olacağını göstermektedir.

Patolojik boy kısalığının önemli bir nedeni olan çölyak hastalığı sıklığı popülasyon çalışmalarında %4,5 iken (13) çalışmamızda %6,5 bulundu. Çölyaklı olgularımızdan %76'sının karın ağrısı ve ishal semptomu olmayan asemptomatik olgulardan oluşması dikkat çekicidir. Bu nedenle boy kısalığı nedeniyle tetkik istenen çocuklarda çölyak hastalığının akılda tutulması gerekmektedir. Boy kısalığı nedeniyle araştırılan çocuklarda demir eksikliği anemisi, çinko eksikliği, osteoporoz gibi boy kazanımını olumsuz etkileyebilecek ek problemlerin azımsanamayacak kadar sık olduğu gözlenmektedir. Turner sendromlu ve yapısal boy kısalığı olan olgularda ergenlik gecikmesine

bağlı cins steroidlerindeki yetersizlik, kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyerek osteoporoz ortaya çıkışına neden olmaktadır (14-16). Vestergaard (17) çölyaklı olgularda osteoporoz sıklığının %8-22 olduğunu, bunun kalsiyum ve D vitamini malabsorpsiyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmektedir. Takip ettiğimiz çölyaklı olgularda osteoporoz sıklığını %12 bulduk. Çinko ise büyüme ve gelişmede etkin rolü olan ve 300'den fazla enzimatik reaksiyona katılan önemli bir eser elementtir (18,19). Boy kısalığı olan olgularda çinko desteği ile boy kazanımında artış olduğu bildirilmektedir (20,21). Özellikle normal varyant boy kısalıklı olgularımızın %12,8'inde çinko eksikliğinin saptanması dikkat çekicidir. Yapısal boy kısalığı tanısı ile, genellikle tedavi verilmeden izlenen çocuklarda, dikkatlerden kaçan demir eksikliği anemisi, çinko eksikliği ve osteoporoz gibi problemlerin son boyu ve sağlıklarını olumsuz etkileyeceği unutulmamalıdır.

Büyümenin izlenmesi çocuk hekimliğinde en temel kavramlardan birisidir. Boy kısalığı nedeniyle tetkik edilen çocuklarda, patolojik nedenler araştırılırken, boy kısalığına eşlik eden çinko, demir gibi eser elementlerin eksikliğinin ve osteoporozun da akılda tutulması gereklidir. Saptanan eksikliklerin giderilmesi, hastanın boy artışı olumlu etkilemesi yanında, sağlıklı bir yaşam sürmesi açısından da önemli görünmektedir.

Kaynaklar

1. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatric 1. Üçüncü Baskı*. İstanbul: Nobel, 2002; 79- 99.
2. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Newyork: Marcel-Dekker; 2004: 1- 18.
3. Bhadada SK, Agrawal NK, Sing SK, Agrawal JK. Etiological profile of short stature. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 545- 7.
4. Greulich WW, Pyle SJ. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2nd ed. Stanford. Stanford University Pres, 1959.
5. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. İçinde: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (yazarlar). *Pediatric Endokrinoloji*. 1. Baskı. Ankara: Kalkan Matbaacılık, 2003: 65- 136.
6. Saner G. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatric 1. Üçüncü Baskı*. İstanbul: Nobel, 2002: 204- 9.
7. Steelman Z, Zeitler P. Osteoporosis in children. *Pediatr Rev* 2001; 22: 56- 65.
8. Ağaoğlu L. Anemiler. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatric 2. Üçüncü Baskı*. İstanbul: Nobel, 2002: 1042- 62.
9. Lindsay R, Feldkamp M, Haris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 29- 35.
10. Atalar Y, Beyazova U, Ülkü N, et al. Ankara ili 8707 ilköğretim 1. sınıf öğrencisinde boy kısalığı prevalansı ve etiyolojik faktörleri. *İst Çocuk Klin Derg* 1992; 27: 23- 7.
11. Zafer Y, Kandemir N, Yordam N. Boy kısalığının etiyolojik dağılımı: 1013 vakanın incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 205- 13.
12. Topal Y, Teziç T, Topal H, Karacan C. Bir referans merkezindeki boy kısalığı vakalarının değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 2002; 19: 138- 41.
13. Lindh E, Ljunghall S, Larsson K, Lavo B. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis. *J Intern Med*. 1992; 231: 403- 6.
14. Lippe BM, Saenger PH. Turner Syndrome. İçinde: Sperling MA ed. *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2002: 519- 64.
15. Moreira-Andres MN, Canizo FJ, Cruz FJ, Camara AG, Hawkins FG. Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 271- 5.
16. Krupa B. Evaluation of bone mineral density and selected metabolic markers of bone in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Ann Acad Med Stetin* 2000; 46: 165- 76. (Abstract)
17. Vestergaard P. Bone loss associated with gastrointestinal disease: prevalence and pathogenesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 15: 851- 6.
18. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, et al. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition* 2002; 18: 510- 9.
19. Kurtoğlu S. Çinko ve büyüme. *Erciyes Tıp Dergisi* 2000; 22: 1- 6.
20. Sayeg Porto MA, Oliveira HP, Cunha AJ et al. Linear growth and zinc supplementation in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1121- 8.
21. Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi-Suginohara Y, Matsuda I, Higashi A. Mild to moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr* 1993; 123: 65- 9.